



①9 **BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND**



**DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT**

⑫ **Patentschrift**
⑩ **DE 197 52 843 C 2**

⑤1 Int. Cl.⁷:
A 61 K 31/4439
A 61 P 1/04

⑦1 Aktenzeichen: 197 52 843.0-41
⑦2 Anmeldetag: 28. 11. 1997
④3 Offenlegungstag: 1. 7. 1999
④5 Veröffentlichungstag
der Patenterteilung: 9. 1. 2003

DE 197 52 843 C 2

Innerhalb von 3 Monaten nach Veröffentlichung der Erteilung kann Einspruch erhoben werden

⑦3 **Patentinhaber:**
Byk Gulden Lomborg Chemische Fabrik GmbH,
78467 Konstanz, DE

⑦2 **Erfinder:**
Dietrich, Rango, Dr., 78465 Konstanz, DE; Ney,
Hartmut, 78464 Konstanz, DE

⑤6 **Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht
gezogene Druckschriften:**

US 47 86 505
EP 2 44 380 A2
Chem. Abstr. 119:210719;

⑤4 **Arzneimittelzubereitung in Tabletten- oder Pelletform für Pantoprazol und Omeprazol**

⑤7 **Perorale Arzneimittelzubereitung in Pellet- oder Tablet-
tenform für Pantoprazol oder Omeprazol, bestehend aus
einem alkalischen Pellet- oder Tablettenkern, enthaltend
den Wirkstoff in Form seines alkalischen Salzes und/oder
unter Zusatz von alkalischen Stoffen, und einem Überzug
aus einem einzigen, magensaftresistenten Filmbildner,
dadurch gekennzeichnet, daß der in direktem Kontakt mit
dem Pellet- oder Tablettenkern stehende Filmbildner in
neutralisierter Form vorliegt.**

DE 197 52 843 C 2

Beschreibung

Gegenstand der Erfindung

- 5 [0001] Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf eine perorale Arzneimittelzubereitung in Pellet- oder Tablettenform für Pantoprazol und Omeprazol sowie Verfahren zur Herstellung dieser peroralen Arzneimittelzubereitungen.

Stand der Technik

- 10 [0002] Pyridin-2-ylmethylsulfinyl-1H-benzimidazole, wie sie beispielsweise aus EP-A-0005129, EP-A-0166287, EP-A-0174726 und EP-A-0268956 bekannt sind, besitzen aufgrund ihrer H^+/K^+ -ATPase hemmenden Wirkung in erheblichem Maße Bedeutung bei der Therapie von Krankheiten, die von einer erhöhten Magensäuresekretion herrühren. Beispiele für im Handel befindliche Wirkstoffe aus dieser Gruppe sind 5-Methoxy-2-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol (INN: Omeprazol), 5-Difluormethoxy-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridinyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol (INN: Pantoprazol), 2-[3-Methyl-4-(2,2,2-trifluorethoxy)-2-pyridinyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol (INN: Lansoprazol) und 2-[[4-(3-methoxypropoxy)-3-methylpyridin-2-yl]methylsulfinyl]-1H-benzimidazol (INN: Rabeprazol).

- 15 [0003] Wegen ihrer starken Neigung zur Zersetzung in neutraler und insbesondere saurer Umgebung, wobei auch stark gefärbte Zersetzungsprodukte entstehen, ist es für orale Zubereitungen erforderlich, die Wirkstoffe zum einen in alkalischer Umgebung zu halten und zum anderen vor der Einwirkung von Säuren zu schützen. Es ist allgemein bekannt, Tabletten oder Pellets, die einen säurelabilen Wirkstoff enthalten, mit einem magensaftresistenten Überzug zu beschichten, der sich nach der Magenpassage im alkalischen Milieu des Darms rasch auflöst. Bei den stark säurelabilen Pyridin-2-ylmethylsulfinyl-1H-benzimidazolen hat es sich als besonders zweckmäßig erwiesen, diese im Tablettenkern oder in Pellets in Form ihrer alkalischen Salze, beispielsweise als Natrium- oder Magnesiumsalze, und/oder zusammen mit alkalischen Substanzen zu verarbeiten.

- 20 [0004] Da es sich bei den für magensaftresistente Überzüge in Frage kommenden Stoffen um solche mit freien Carboxylgruppen handelt, ergibt sich das Problem, daß der magensaftresistente Überzug wegen des alkalischen Milieus im Innern von innen heraus an- oder gar aufgelöst wird und die freien Carboxylgruppen die Zersetzung der Wirkstoffe fördern. Es ist daher erforderlich, zwischen dem magensaftresistenten Überzug und dem alkalischen Tablettenkern oder Pellet eine isolierende Zwischenschicht (subcoating) vorzusehen.

- 30 [0005] In der EP-A-0247983 wird vorgeschlagen, Kerne, die den Wirkstoff Omeprazol zusammen mit alkalischen Verbindungen oder als alkalisches Salz enthalten, mit mindestens einer in Wasser löslichen oder in Wasser rasch zerfallenden Schicht aus nicht sauren, inerten, pharmazeutisch annehmbaren Substanzen zu beschichten, bevor die magensaftresistente Schicht aufgebracht wird. Die Zwischenschicht bzw. Zwischenschichten wirken als pH-puffernde Zonen, in der die von außen hineindiffundierenden Wasserstoffionen mit den aus dem alkalischen Kern diffundierenden Hydroxylionen reagieren können. Um die Pufferkapazität der Zwischenschicht zu erhöhen, wird vorgeschlagen, Puffersubstanzen in die Zwischenschicht(en) einzuarbeiten. In der Praxis ist es nach diesem Verfahren möglich, einigermaßen stabile Zubereitungen zu erhalten. Jedoch benötigt man relativ dicke Zwischenschichten, um die bereits bei einer nur geringfügigen Zersetzung auftretenden, unansehnlichen Verfärbungen zu vermeiden. Außerdem ist bei der Herstellung ein erheblicher Aufwand zur Vermeidung von Feuchtigkeitsspuren zu treiben.

- 40 [0006] In der EP-A-0519365 wird für den Wirkstoff Pantoprazol eine Formulierung nach dem Prinzip des mit einer wasserlöslichen Zwischenschicht und einer magensaftresistenten Schicht überzogenen, alkalischen Kerns vorgeschlagen, bei dem eine verbesserte Stabilität durch Verwendung von Polyvinylpyrrolidon und/oder Hydroxypropylmethylcellulose als Bindemittel für den alkalischen Kern erreicht wird.

- 45 [0007] Aus der EP-A-0342522 ist eine Formulierung für säureempfindliche Benzimidazole bekannt, bei der sich zwischen dem alkalischen Kern und dem magensaftresistenten Überzug eine Zwischenschicht befindet, die aus einem nur wenig wasserlöslichen, filmbildenden Material, wie Ethylcellulose und Polyvinylacetat, und einem darin suspendierten, wenig wasserlöslichen, feinkörnigen, anorganischen oder organischen Material, wie beispielsweise Magnesiumoxid, Siliziumoxid oder Sucrosefettsäureestern, zusammengesetzt ist.

- 50 [0008] Aus der JP-A-59020219 ist eine magensaftresistente Zubereitung für säurelabile Wirkstoffe bekannt, die unter dem magensaftresistenten Überzug eine Zwischenschicht aus einem filmbildenden Material, wie Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxypropylcellulose und Hydroxypropylmethylcellulosephthalat mit einem Gehalt an höheren Fettsäuren vorsieht.

- 55 [0009] In der DE-A-32 33 764 wird für magensaftresistente Zubereitungen eine Zwischenschicht vorgeschlagen, die aus einem wasserlöslichen Celluloseether und einer wasserlöslichen ein- oder mehrbasigen, organischen Säure, wie beispielsweise Zitronensäure, Weinsäure und dergleichen, gebildet wird.

- 60 [0010] Im US-Patent 4,017,647 wird die Herstellung magensaftresistenter Überzüge nach folgendem Verfahren beschrieben: Die feste Arzneiform wird zunächst mit einer wäßrigen Lösung einer filmbildenden Polymersubstanz mit Carboxylgruppen, die durch Salzbildung neutralisiert sind, überzogen. Die fertig überzogene, feste Arzneiform wird dann in Kontakt mit einer starken, anorganischen Säure gebracht, woraufhin in der äußeren Schicht des Überzugs freie Carboxylgruppen gebildet werden, die für die gewünschte Magensaftresistenz sorgen.

- [0011] Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, eine perorale Arzneimittelzubereitung in Pellet- oder Tablettenform für Pantoprazol und Omeprazol zur Verfügung zu stellen, die sich durch eine hohe Resistenz gegen durch Feuchtigkeit und sonstige Einflüsse verursachte Zersetzung und Verfärbung des Wirkstoffs auszeichnet. Eine weitere Aufgabe ist darin zu sehen, mit möglichst wenig Hilfsstoffen auszukommen bei gleichzeitiger Verkürzung der Prozeßzeiten.

- [0012] Es wurde nun überraschenderweise festgestellt, daß diese Aufgaben gelöst werden durch alleinige Verwendung eines für magensaftresistente Überzüge verwendbaren Filmbildners in teils neutralisierter Form.

- [0013] Gegenstand der Erfindung ist daher eine perorale Arzneimittelzubereitung in Pellet- oder Tablettenform für Pantoprazol oder Omeprazol, bestehend aus einem alkalischen Pellet- oder Tablettenkern, enthaltend den Wirkstoff in Form seines alkalischen Salzes und/oder unter Zusatz von alkalischen Stoffen und einem Überzug aus einem einzigen magensaftresistenten Filmbildner, wobei die Arzneimittelzubereitung dadurch gekennzeichnet ist, daß der in direktem Kontakt mit dem Kern stehende Filmbildner in neutralisierter Form vorliegt. 5
- [0014] Weitere Gegenstände ergeben sich aus den Unteransprüchen.
- [0015] Die erfindungsgemäßen, peroralen Arzneimittelzubereitungen zeichnen sich gegenüber dem Stand der Technik durch eine überraschend hohe Stabilität aus. Von besonderem Vorteil ist, daß für die Herstellung des magensaftresistenten Überzugs mit einem einzigen Überzugsmaterial gearbeitet werden kann. Da das magensaftresistente Filmmaterial sowohl in der neutralisierten als auch in der ursprünglichen Form aus wäßriger Lösung bzw. wäßriger Dispersion aufgebracht werden kann, erübrigt sich der Einsatz organischer Lösungsmittel. 10
- [0016] Für eine alkalische Reaktion des Pellet- oder Tablettenkerns wird diesem – sofern die gewünschte Erhöhung des pH-Wertes nicht bereits durch Verwendung des Wirkstoff-Salzes erzielt wird – eine anorganische Base beigemischt. Hier seien beispielsweise die pharmakologisch verträglichen Alkali-, Erdalkali- oder Erdmetallsalze schwacher Säuren sowie die pharmakologisch verträglichen Hydroxide und Oxide von Erdalkali- und Erdmetallen genannt. Als beispielhafte hervorzuhebende Base sei Natriumcarbonat genannt. Als alkalische Wirkstoffsalze seien beispielhaft Lithium-, Natrium-, Kalium-, Magnesium-, Calcium-, Titan-, Ammonium- oder Guanidiniumsalze genannt. Besonders erwähnenswert sind das Pantoprazol-Natriumsalz und das Omeprazol-Magnesiumsalz. 15
- [0017] Neben Füllstoff und Bindemittel kommen bei der Tablettenkernherstellung noch weitere Hilfsstoffe, insbesondere Gleit- und Trennmittel sowie Tabletten-Sprengmittel zum Einsatz. Als Bindemittel kommt insbesondere Polyvinylpyrrolidon in verschiedenen Polymerisationsgraden in Frage. Als Gleit- und Trennmittel seien beispielsweise höhere Fettsäuren und deren Alkali- und Erdalkalisalze, wie z. B. Calciumstearat, genannt. Als Tabletten-Sprengmittel kommen insbesondere chemisch indifferente Mittel in Frage. Als bevorzugtes Tabletten-Sprengmittel seien (quer)vernetztes Polyvinylpyrrolidon, quervernetzte Natrium-Carboxymethylcellulosen und Natrium-Stärkeglykolat genannt. 20
- [0018] Bezüglich bevorzugter Füllstoffe, Bindemittel und gegebenenfalls weiterer Hilfsstoffe wird auf die Ausführungen im europäischen Patent 589981 verwiesen.
- [0019] Bezüglich der auf den Pellet- bzw. Tablettenkern aufzubringenden, magensaftresistenten Überzugsmaterialien seien als verwendbare Filmpolymere beispielsweise Methacrylsäure/Methacrylsäuremethylester-Copolymerisat bzw. Methacrylsäure/Methacrylsäureethylester-Copolymerisat (Eudragit® L) oder Cellulose-Derivate, wie Carboxymethylcellulose (CMEC, Duodcel), Celluloseacetatphthalat (CAP), Celluloseacetattrimellitat (CAT), Hydroxypropylmethylcellulosephthalat (HP50, HP55), Hydroxypropylmethylcelluloseacetatsuccinat (HPMCAS) oder Polyvinylacetatphthalat genannt, denen gewünschtenfalls noch Weichmacher (wie etwa Propylenglykol) und/oder weitere Zusatz- und Hilfsstoffe (z. B. Pigmente) beigefügt werden können. 25
- [0020] Welche magensaftresistenten Überzugsmittel prinzipiell verwendet werden können, ist dem Fachmann aufgrund seines Fachwissens bekannt. Beispielsweise sei auf die Ausführungen in den europäischen Patenten 247983 und 589981 verwiesen. Vorteilhafterweise werden wäßrige Lösungen (für den neutralisierten Anteil) bzw. Dispersionen geeigneter, magensaftresistenter Polymere, wie beispielsweise ein Methacrylsäure/Methacrylsäuremethylester-Copolymerisat bzw. Methacrylsäure/Methacrylsäureethylester-Copolymerisat, gewünschtenfalls unter Zusatz geeigneter Weichmacher (z. B. Triethylcitrat) und/oder weiterer Zusatz- und Hilfsstoffe, wie Glycerolester, verwendet. Vorzugsweise wird als Glycerolester Glycerolmonostearat zugesetzt, das die Wasserdampfdurchlässigkeit der wässrig aufgetragenen Schicht reduziert, ohne die Auflösungsgeschwindigkeit im Dünndarm zu beeinträchtigen. 30
- [0021] Das Auftragen des Überzugsmaterials erfolgt auf übliche Weise mit den für diese Zwecke geläufigen Apparaturen. Das mit dem Tabletten- bzw. Pelletkern direkt in Kontakt stehende, magensaftresistente Filmmaterial wird erfindungsgemäß in neutralisierter Form aufgebracht. Hierfür wird die benötigte Menge Filmbildner, die vorzugsweise als wäßrige Dispersion vorliegt, mit einer Base behandelt, die in der Lage ist, die freien Carboxylgruppen des Filmbildners zu neutralisieren. Als geeignete Basen seien genannt Alkalicarbonate, wie z. B. Kaliumcarbonat, oder Alkalihydroxide, wie z. B. Natriumhydroxid, Ammoniumhydroxid oder Amine, wie beispielsweise Triethanolamin. 35
- [0022] Die wäßrige Lösung des magensaftresistenten, polymeren Filmbildners mit den neutralisierten Carboxylgruppen (die auch durch Auflösung der entsprechenden, in fester Form vorliegenden Salze hergestellt werden kann) zeigt üblicherweise einen pH-Wert von 4 bis 8, jedoch sind auch höhere pH-Werte, die auf einen Überschuß an Base zurückzuführen sind, nicht von Nachteil, da der Tabletten- bzw. Pelletkern ohnehin basisch reagiert. 40
- [0023] Diese Lösung wird nun in üblicher Weise in einem dafür geeigneten Gerät auf die Pellet- bzw. Tablettenkerne aufgesprüht, bis eine ausreichende Schichtdicke erreicht ist. Anschließend wird eine Dispersion des magensaftresistenten, polymeren Filmbildners in üblicher Weise aufgesprüht, bis eine ausreichende Schichtdicke erreicht ist. 45
- [0024] In einer Ausgestaltung der Erfindung erfolgt der Übergang von neutralisiertem zu unbehandeltem, magensaftresistentem Filmmaterial kontinuierlich. Hierzu wird das im Behälter der Dragiervorrichtung vorgelegte, mittels Pumpe in den Drapierkessel beförderte und dort versprühte, filmbildende Material in seiner Zusammensetzung kontinuierlich von "neutralisiert" nach "nicht neutralisiert" geändert. Dies kann durch kontinuierliche Zugabe von nicht neutralisiertem Filmmaterial zu dem im Behälter vorliegenden, neutralisierten Filmmaterial geschehen. Hierzu wartet man zunächst mit der Zugabe von nicht neutralisiertem Filmmaterial so lange, bis die Pellet- bzw. Tablettenkerne sicher mit einer durchgehenden Schicht an neutralisiertem Filmmaterial überzogen sind. Andererseits ist am Ende der Zugabe von nicht neutralisiertem Filmmaterial sicherzustellen, daß kein oder nur noch eine geringe Menge an neutralisiertem Filmmaterial im Behälter vorliegt. Technisch wird die optimale Zuführung des jeweils gewünschten Filmmaterials am besten so gelöst, daß die beiden Filmmaterialien in zwei getrennten, über ein T-Stück mit der Pumpe verbundenen Behältern vorgelegt werden, und daß anfangs ausschließlich neutralisiertes und am Ende ausschließlich nicht neutralisiertes Filmmaterial aufgesprüht wird. 50
55
60
65

Beispiele

[0025] Die folgenden Formulierungsbeispiele erläutern die Erfindung näher, ohne sie einzuschränken.

5

Beispiel 1

Tabletten

I. Herstellung des unüberzogenen Kerns

10

a) Pantoprazol-Na $\times 1,5H_2O$	45,1 mg
b) Natriumcarbonat	10,0 mg
c) Mannitol	42,7 mg
d) Polyvidon, unlöslich	50,0 mg
15 e) Polyvidon K90	4,0 mg
f) Calciumstearat	3,2 mg
	<u>155,0 mg</u>

20 [0026] a) wird mit einem Teil von b), c) und d) vermischt. Der Rest von b) und c) wird in die klare, wäßrige Lösung von e) gegeben und mit b) auf einen pH-Wert > 10 eingestellt. Mit dieser Lösung wird in der Wirbelschicht granuliert. Dem getrockneten Granulat wird der Rest von d) sowie f) zugesetzt und das Granulat auf einer geeigneten Tablettenmaschine verpreßt.

25

II. Schicht mit neutralisiertem Magensaftresistenten Filmmaterial

g) Eudragit® L 30 D	9,84 mg
h) Triethylcitrat	0,29 mg
i) Natriumcarbonat	0,78 mg
30	<u>10,91 mg</u>
Gesamtgewicht pro beschichtetem Kern	165,91 mg

[0027] i) wird in 22 mg Wasser gelöst, dann wird g) und nach dessen Auflösung h) zugegeben.

35 [0028] Die unter I. erhaltenen Tablettenkerne werden in einem geeigneten Gerät mit der oben erhaltenen Lösung in der errechneten Schichtdicke überzogen.

III. Magensaftresistenter Überzug

40 k) Eudragit® L 30 D	13,64 mg
l) Triethylcitrat	1,36 mg
	<u>15,00 mg</u>
Gesamtgewicht pro magensaftresistenter Filmtablette	180,91 mg

45

[0029] k) wird mit Wasser verdünnt und l) zugesetzt. Die Dispersion wird vor der Verarbeitung gesiebt.

[0030] Auf die unter II. erhaltenen, beschichteten Kerne wird III. in geeigneten Apparaturen aufgesprüht.

50

Beispiel 2

Tabletten

I. Herstellung des unüberzogenen Kerns

55

a) Pantoprazol	30,0 mg
b) Natriumcarbonat	7,5 mg
c) Mannitol	32,0 mg
d) Polyvidon, unlöslich	37,5 mg
60 e) Polyvidon K90	3,0 mg
f) Calciumstearat	2,4 mg
	<u>112,4 mg</u>

65 [0031] Die Herstellung der Kerne erfolgt analog Beispiel 1 Punkt I.

II. Schicht mit neutralisiertem Magensaftresistenten Filmmaterial

g) Eudragit® L 30 D	9,84 mg	
h) Triethylcitrat	0,29 mg	
i) Natriumcarbonat	0,78 mg	5
	<u>10,91 mg</u>	
Gesamtgewicht pro beschichtetem Kern	123,31 mg	

[0032] i) wird in 22 mg Wasser gelöst, dann wird g) und nach dessen Auflösung h) zugegeben. 10

[0033] Die unter I. erhaltenen Tablettenkerne werden in einem geeigneten Gerät mit der oben erhaltenen Lösung in der errechneten Schichtdicke überzogen.

III. Magensaftresistenter Überzug

k) Eudragit® L 30 D	13,64 mg	15
l) Triethylcitrat	1,36 mg	
	<u>15,00 mg</u>	
Gesamtgewicht pro magensaftresistenter Film-tablette	138,31 mg	20

[0034] k) wird mit Wasser verdünnt und l) zugesetzt. Die Dispersion wird vor der Verarbeitung gesiebt.

[0035] Auf die unter II. erhaltenen, beschichteten Kerne wird III. in geeigneten Apparaturen aufgesprüht. 25

Beispiel 3

Tabletten

I. Herstellung des unüberzogenen Kerns

a) Omeprazol-Na	42,6 mg	
b) Natriumcarbonat	10,0 mg	
c) Mannitol	42,7 mg	
d) Polyvidon, unlöslich	50,0 mg	35
e) Polyvidon K90	4,0 mg	
f) Calciumstearat	3,2 mg	
	<u>152,5 mg</u>	

[0036] Die Herstellung der Kerne erfolgt analog Beispiel 1 Punkt I. 40

II. Schicht mit neutralisiertem Magensaftresistenten Filmmaterial

g) Eudragit® L 30 D	9,84 mg	45
h) Triethylcitrat	0,29 mg	
i) Natriumcarbonat	0,78 mg	
	<u>10,91 mg</u>	
Gesamtgewicht pro beschichtetem Kern	163,41 mg	50

[0037] i) wird in 22 mg Wasser gelöst, dann wird g) und nach dessen Auflösung h) zugegeben.

[0038] Die unter I. erhaltenen Tablettenkerne werden in einem geeigneten Gerät mit der oben erhaltenen Lösung in der errechneten Schichtdicke überzogen. 55

III. Magensaftresistenter Überzug

k) Eudragit® L 30 D	13,64 mg	
l) Triethylcitrat	1,36 mg	
	<u>15,00 mg</u>	60
Gesamtgewicht pro magensaftresistenter Film-tablette	178,41 mg	

[0039] k) wird mit Wasser verdünnt und l) zugesetzt. Die Dispersion wird vor der Verarbeitung gesiebt.

[0040] Auf die unter II. erhaltenen, vorisolierten Kerne wird III. in geeigneten Apparaturen aufgesprüht. 65

DE 197 52 843 C 2

Beispiel 4

Tabletten

I. Herstellung des unüberzogenen Kerns

[0041] Die Herstellung der Kerne erfolgt nach Beispiel 3 Punkt I.

II. Lösung mit dem neutralisierten magensaftresistenten Filmmaterial

g) Eudragit® L 30 D	9,15 mg
h) Triethylcitrat	0,91 mg
i) Natriumhydroxid	0,73 mg
	<u>10,79 mg</u>

III. Dispersion mit dem magensaftresistenten Filmmaterial

k) Eudragit® L 30 D	13,64 mg
l) Triethylcitrat	1,36 mg
	<u>15,00 mg</u>

[0042] Die Bestandteile für die Lösung II werden in Wasser (20,5 mg) gelöst und in Behälter A gefüllt. Die Bestandteile für Dispersion III werden in Wasser (30 mg) dispergiert und in Behälter B gefüllt. Behälter A und B sind untereinander über ein T-Stück mit der Schlauchpumpe verbunden, die die Druckluft-Sprühdüse des Dragierkessels versorgt. Die Zuleitungen der Behälter A und B zum T-Stück sind jeweils mit einem Absperrhahn versehen.

[0043] Die Beschichtung der Tabletten im Dragierkessel mittels Besprühung wird so vorgenommen, daß zunächst nur Flüssigkeit aus Behälter A der Schlauchpumpe zugeführt wird. Dann wird in wachsendem Anteil Flüssigkeit auch aus Behälter B zugeführt. Für die letzten 40% an Schichtdicke wird Flüssigkeit ausschließlich aus Behälter B zugeführt.

[0044] Die Beschichtung wird so lange durchgeführt, bis ein Gewichtszuwachs von ca. 25 mg/Tbl. erreicht ist.

Beispiel 5

Pellets

I. Starterpellets

a) Saccharose Pellets (0,7–0,85 mm)	950,0 g
b) Hydroxypropylmethylcellulose 2910 (USP)	50,0 g

[0045] a) wird mit der wäßrigen Lösung von b) in der Wirbelschicht (Wurster-Verfahren) besprüht.

II. Aktivpellets

c) Omeprazol	403,0 g
d) Hydroxypropylmethylcellulose 2910 (USP)	40,3 g

[0046] c) und d) werden nacheinander in 30% Isopropanol gelöst und auf 900 g der unter I. erhaltenen Pellets I. in der Wirbelschicht (Wurster-Verfahren) aufgesprüht.

III. Mit neutralisiertem magensaftresistenten Filmmaterial überzogene Pellets

[0047] Der Überzug erfolgt analog zu der bei Tabletten beschriebenen Vorgehensweise im Kessel oder in der Wirbelschicht.

IV. Magensaftresistent überzogene Pellets

[0048] Der Überzug erfolgt analog zu der bei Tabletten beschriebenen Vorgehensweise im Kessel oder in der Wirbelschicht.

[0049] Anschließend werden die Pellets in Kapseln geeigneter Größe (z. B. 1) abgefüllt.

Patentansprüche

1. Perorale Arzneimittelzubereitung in Pellet- oder Tablettenform für Pantoprazol oder Omeprazol, bestehend aus einem alkalischen Pellet- oder Tablettenkern, enthaltend den Wirkstoff in Form seines alkalischen Salzes und/oder

unter Zusatz von alkalischen Stoffen, und einem Überzug aus einem einzigen, magensaftresistenten Filmbildner, **dadurch gekennzeichnet**, daß der in direktem Kontakt mit dem Pellet- oder Tablettenkern stehende Filmbildner in neutralisierter Form vorliegt.

2. Perorale Arzneimittelzubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als Filmbildner Methacrylsäure/Methacrylsäuremethylester-Copolymerisate, Methacrylsäure/Methacrylsäureethylester-Copolymerisate, Cellulose-Derivate und/oder Polyvinylacetatphthalate verwendet werden. 5
3. Perorale Arzneimittelzubereitung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß als Cellulosederivate Carboxymethylethylcellulose, Celluloseacetatphthalat, Celluloseacetatrimellitat, Hydroxypropylmethylcellulosephthalat und/oder Hydroxypropylmethylcelluloseacetatsuccinat verwendet werden.
4. Perorale Arzneimittelzubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der neutralisierte Filmbildner durch Umsetzung des Filmbildners mit einer oder mehreren Basen hergestellt wird, die ausgewählt sind aus der Guppe, bestehend aus Alkalicarbonaten, Alkalihydroxiden, Ammoniumhydroxid und Aminen. 10
5. Perorale Arzneimittelzubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß Pantoprazol oder Omeprazol in Form ihres Lithium-, Natrium-, Kalium-, Magnesium-, Calcium-, Titan-, Ammonium- oder Guanidiniumsalzes eingesetzt werden. 15
6. Perorale Arzneimittelzubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als magensaftresistenter Filmbildner Methacrylsäure/Methacrylsäuremethylester-Copolymerisat verwendet wird.
7. Perorale Arzneimittelzubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die magensaftresistente, dünn-darmlösliche Schicht zusätzlich einen Glycerolester enthält.
8. Perorale Arzneimittelzubereitung nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß als Glycerolester Glycerolmonostearat verwendet wird. 20
9. Perorale Arzneimittelzubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß zwischen dem direkt auf den Kern aufgetragenen, neutralisierten Filmbildner und dem nicht neutralisierten, äußeren Filmbildner bezüglich des Neutralisierungsgrades ein fließender Übergang besteht.
10. Verfahren zur Herstellung einer peroralen Arzneimittelzubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß direkt auf den Pellet- oder Tablettenkern ein Überzug aus neutralisiertem, magensaftresistentem Filmbildner und anschließend darauf ein Überzug aus dem gleichen, nicht neutralisierten, magensaftresistenten Filmbildner aufgetragen wird. 25
11. Verfahren nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß der Filmbildner aus wäßriger Lösung bzw. Dispersion aufgetragen wird. 30

35

40

45

50

55

60

65

- Leerseite -